

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Тревикта, 175 мг/0,875 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Тревикта, 263 мг/1,315 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Тревикта, 350 мг/1,75 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Тревикта, 525 мг/2,625 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: палиперидон.

Тревикта, 175 мг/0,875 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый предварительно заполненный шприц содержит 273 мг палиперидона пальмитата в 0,875 мл суспензии (эквивалентно 175 мг палиперидона).

Тревикта, 263 мг/1,315 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый предварительно заполненный шприц содержит 410 мг палиперидона пальмитата в 1,315 мл суспензии (эквивалентно 263 мг палиперидона).

Тревикта, 350 мг/1,75 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый предварительно заполненный шприц содержит 546 мг палиперидона пальмитата в 1,75 мл суспензии (эквивалентно 350 мг палиперидона).

Тревикта, 525 мг/2,625 мл, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый предварительно заполненный шприц содержит 819 мг палиперидона пальмитата в 2,625 мл суспензии (эквивалентно 525 мг палиперидона).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Белая или почти белая суспензия, свободная от посторонних включений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение шизофрении у взрослых пациентов, клинически стабильных при получении поддерживающей терапии препаратом Ксеплион (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Тревикта можно применять только после применения препарата Ксеплион в течение, по крайней мере, 4 месяцев. Для корректного определения поддерживающей дозы до начала применения препарата Тревикта рекомендуется вводить 2 последние ежемесячные инъекции в одной и той же дозировке.

Применение препарата Тревикта следует начинать в день, соответствующий следующей запланированной инъекции препарата Ксеплион (± 7 дней), с использованием дозы препарата Тревикта, рассчитанной исходя из предшествующей дозы препарата Ксеплион, согласно Таблице 1. Препарат Тревикта можно вводить на 7 дней раньше или позже дня следующей запланированной инъекции препарата Ксеплион.

Таблица 1. Схема перевода с препарата Ксеплион на препарат Тревикта (пересчет с использованием коэффициента 3,5)

Доза последней инъекции препарата Ксеплион	Начальная доза препарата Тревикта
50 мг	175 мг
75 мг	263 мг
100 мг	350 мг
150 мг	525 мг

Перевод с препарата Ксеплион в дозе 25 мг не изучался.

После первоначальной инъекции препарат Тревикта следует вводить каждые 3 месяца (± 2 недели, см. раздел «Пропуск дозы»).

В случае необходимости допускается ступенчатая коррекция дозы каждые 3 месяца в диапазоне от 175 до 525 мг на основании индивидуальной переносимости и / или эффективности препарата. Вследствие длительности действия препарата Тревикта ответ пациента на коррекцию дозы может проявиться лишь через несколько месяцев (см. раздел 5.2).

Переход с других антипсихотических препаратов

Препарат Тревикта можно применять только после применения препарата Ксеплион в

течение, по крайней мере, 4 месяцев. Нельзя переводить пациентов на терапию препаратом Тревикта непосредственно с других антипсихотических препаратов.

Переход с препарата Тревикта на другие антипсихотические препараты

В случае отмены препарата Тревикта необходимо учитывать длительность высвобождения активного компонента.

Переход с препарата Тревикта на препарат Ксеплион

Для перехода с препарата Тревикта на препарат Ксеплион данный препарат следует вводить в день, соответствующий введению следующей дозы препарата Тревикта, при этом необходимо использовать в 3,5 раза меньшую дозу в соответствии с таблицей 2. Далее введение препарата Ксеплион следует продолжать на ежемесячной основе.

Таблица 2. Схема перевода с препарата Тревикта на препарат Ксеплион (пересчет с использованием коэффициента 3,5)

Доза последней инъекции препарата Тревикта	Доза препарата Ксеплион
175 мг	50 мг
263 мг	75 мг
350 мг	100 мг
525 мг	150 мг

Инициация терапии согласно описанию в общей характеристике лекарственного препарата Ксеплион не требуется.

Переход с препарата Тревикта на палиперидон в таблетках пролонгированного действия для перорального применения

Для перехода с препарата Тревикта на таблетки палиперидона пролонгированного действия ежедневный прием этих таблеток следует начать через 3 месяца после последней инъекции препарата Тревикта, переход осуществляется на протяжении следующих нескольких месяцев в соответствии с описанием в Таблице 3. В Таблице 3 содержатся режимы пересчета доз, которые позволяют достичь схожих концентраций палиперидона в плазме при приеме таблеток палиперидона пролонгированного действия 1 раз в сутки у пациентов с ранее достигнутым стабильным состоянием на различных дозах препарата Тревикта.

Таблица 3. Дозы препарата Тревикта и режимы приема палиперидона в таблетках пролонгированного действия, которые необходимы для обеспечения схожих концентраций палиперидона в плазме

	Недели с момента последней инъекции препарата Тревикта		
	3 месяца – 18 недель	18 – 24 недели	более 24 недель
Доза последней инъекции препарата Тревикта	Ежедневная доза палиперидона в форме таблеток пролонгированного действия		
175 мг	3 мг	3 мг	3 мг

263 мг	3 мг	3 мг	6 мг
350 мг	3 мг	6 мг	9 мг
525 мг	6 мг	9 мг	12 мг
<p>Следует индивидуально выбирать дозу палиперидона в таблетках пролонгированного действия с учетом причины перевода с препарата Тревикта, ответа на терапию палиперидоном в прошлом, тяжесть психотических симптомов и/или переносимость.</p>			

Пропуск дозы

Следует избегать пропуска дозы. В исключительных случаях поддерживающая инъекция может быть сделана на 2 недели раньше или позже дня следующей запланированной инъекции.

Пропуск дозы (3,5 – 4 месяца)

Если со дня предыдущей инъекции прошло более 3,5 месяцев (до 4 месяцев), пациенту следует как можно скорее ввести следующую инъекцию в такой же дозе. В дальнейшем должна соблюдаться периодичность инъекций 1 раз в 3 месяца.

Пропуск дозы (4 – 9 месяцев)

Если со дня предыдущей инъекции прошло более 4 месяцев (до 9 месяцев), не вводите следующую дозу препарата Тревикта. Возобновление терапии необходимо проводить по схеме, приведенной в таблице 4.

Таблица 4. Схема возобновления терапии препаратом Тревикта, если после предыдущей инъекции прошло 4 - 9 месяцев

Доза последней инъекции препарата Тревикта	Введите препарат Ксеплион, 2 дозы с интервалом в 1 неделю (в дельтовидную мышцу)		Введите препарат Тревикта (в дельтовидную ^a или ягодичную мышцу)
	День 1	День 8	
			Через 1 месяц после Дня 8
175 мг	50 мг	50 мг	175 мг
263 мг	75 мг	75 мг	263 мг
350 мг	100 мг	100 мг	350 мг
525 мг	100 мг	100 мг	525 мг
<p>^a См. раздел «Инструкция по применению и обращению с препаратом» для выбора иглы для инъекции в дельтовидную мышцу в зависимости от массы тела.</p>			

Пропуск дозы (более 9 месяцев)

Если с момента последней инъекции препарата Тревикта прошло более 9 месяцев, следует начинать лечение препаратом Ксеплион в соответствии с инструкцией по применению данного лекарственного препарата. Перевод на препарат Тревикта можно осуществлять только после применения препарата Ксеплион в течение, по крайней мере, 4 месяцев.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Эффективность и безопасность у лиц пожилого возраста, от 65 лет не установлены.

Для пожилых пациентов с нормальной функцией почек рекомендуется та же доза препарата Тревикта, что и для более молодых пациентов с нормальной функцией почек.

У пожилых пациентов функция почек может быть снижена, и на таких пациентов распространяются приведенные ниже рекомендации для пациентов с нарушением функции почек.

Пациенты с нарушением функции почек

Применение препарата Тревикта у пациентов с нарушением функции почек систематически не изучалось. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина от 50 до 80 мл/мин) коррекция дозы производится на этапе инициирования терапии препаратом Ксеплион; дополнительной коррекции дозы препарата Тревикта не требуется. Перевод на терапию препаратом Тревикта с использованием дозы, в 3,5 раза превышающей дозу ранее применявшегося препарата Ксеплион, производится в соответствии с описанием выше. Максимальная рекомендуемая доза препарата Тревикта у пациентов с нарушением функции почек легкой степени составляет 350 мг.

Не рекомендуется применять препарат Тревикта у пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина < 50 мл/мин).

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Тревикта у пациентов с нарушением функции печени не изучалось. Исходя из результатов исследования палиперидона для приема внутрь, для пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени коррекции дозы не требуется. Применение палиперидона у пациентов с нарушением функций печени тяжелой степени не изучалось.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Тревикта у пациентов моложе 18 лет не изучалась. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Тревикта необходимо вводить 1 раз в 3 месяца. См. иллюстрированное приложение «Инструкция по применению и обращению с препаратом».

Перед введением парентеральные лекарственные препараты следует осматривать на предмет инородных частиц и изменения окраски.

Не более чем за 5 минут до введения шприц требуется интенсивно встряхивать не менее 15 секунд для получения гомогенной суспензии.

Препарат предназначен только для внутримышечного введения. Не допускается подкожное или внутрисосудистое введение. Избегайте случайного попадания в кровеносный сосуд. Препарат должны вводить медицинские работники. Необходимо вводить препарат за одну инъекцию, запрещено делить дозу на несколько инъекций. Препарат следует вводить медленно, глубоко в ягодичную или дельтовидную мышцу.

Для введения препарата Тревикта можно использовать только входящие в комплект тонкостенные иглы. Нельзя использовать иглы из упаковки препарата Ксеплион или другие имеющиеся в продаже иглы.

Рекомендуемый размер игл для введения препарата Тревикта в дельтовидную мышцу определяется массой тела пациента. У пациентов массой менее 90 кг рекомендуется использовать короткие иглы с розовой канюлей. У пациентов массой ≥ 90 кг рекомендуется использовать длинные иглы с желтой канюлей. Препарат следует вводить в центр дельтовидной мышцы. Необходимо чередовать инъекции между двумя дельтовидными мышцами.

Для введения препарата Тревикта в ягодичную мышцу рекомендуется использовать длинные иглы с желтой канюлей независимо от массы тела. Препарат вводят в наружный верхний квадрант ягодичной мышцы. Необходимо чередовать инъекции между двумя ягодичными мышцами.

Поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона, следует соблюдать осторожность при одновременном применении в течение длительного периода времени препарата Тревикта и рисперидона или пероральной формы палиперидона. Данные по безопасности одновременного применения препарата Тревикта и других антипсихотиков ограничены.

Введение неполной дозы

Для того чтобы избежать введения неполной дозы препарата Тревикта, необходимо интенсивно встряхивать шприц с препаратом в течение, по крайней мере, 15 секунд не более чем за 5 минут до введения для получения гомогенной суспензии (см. раздел «Инструкция по применению и обращению с препаратом»).

Тем не менее, в случае неполного введения дозы запрещено вводить оставшийся в шприце препарат, также запрещено вводить еще одну дозу. Требуется тщательно наблюдать за пациентом и обеспечить надлежащую терапию до следующей запланированной через 3 месяца инъекции препарата Тревикта.

Инструкция по применению и обращению с препаратом



Вводить 1 раз в 3 месяца



Перед инъекцией энергично встряхнуть шприц в течение не менее 15 секунд

Только для внутримышечного введения. Не допускаются никакие другие пути введения.

ВАЖНО

Необходимо вводить препарат за одну инъекцию, запрещено делить дозу на несколько инъекций. Препарат должны вводить медицинские работники.

Препарат ТРЕВИКТА предназначен только для внутримышечного введения.

Препарат следует вводить медленно в глубокие слои мышцы, соблюдая меры предосторожности для того, чтобы избежать попадания препарата в кровеносный сосуд.

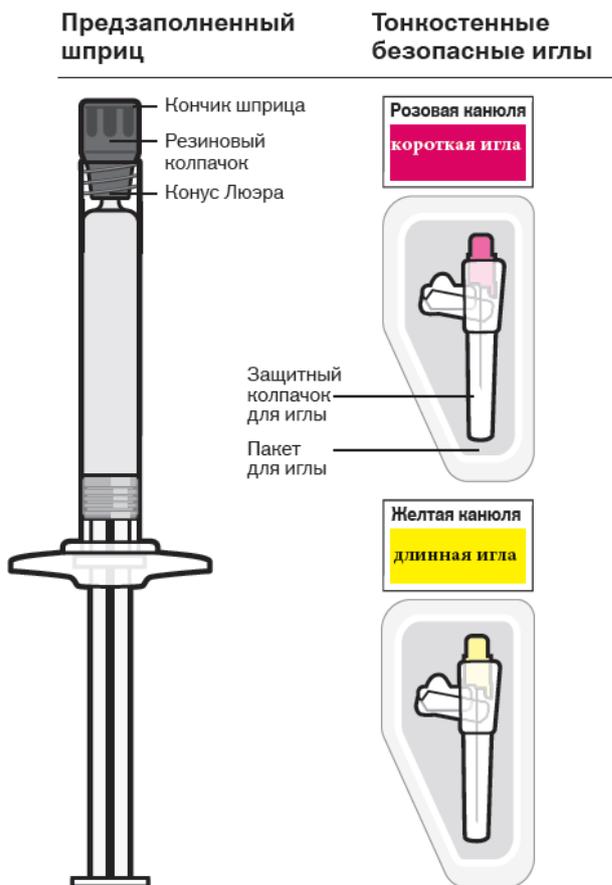
Препарат следует вводить 1 раз в 3 месяца.

Перед применением необходимо полностью прочитать инструкцию.

Следует оторвать этикетку с информацией от шприца и вложить ее в медицинскую карту пациента. Перед применением препарата Тревикта требуется более долгое и интенсивное встряхивание по сравнению с препаратом Ксеплион. Шприц требуется интенсивно встряхивать, держа кончик шприца вверх, в течение не менее 15 секунд не более чем за 5 минут до введения.

Тонкостенные безопасные иглы разработаны специально для инъекций препарата Тревикта, можно использовать только входящие в комплект иглы.

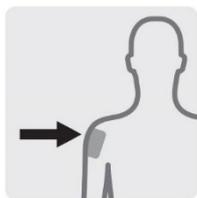
Содержимое упаковки



1. Выбор иглы

Выбор иглы определяется местом инъекции и массой пациента

Инъекция в дельтовидную мышцу



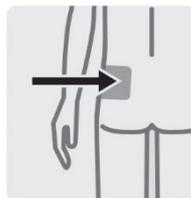
Для пациента массой менее 90 кг:
игла с розовой канюлей

короткая игла

Для пациентов массой
90 кг и более:
игла с желтой канюлей

длинная игла

Инъекция в ягодичную мышцу



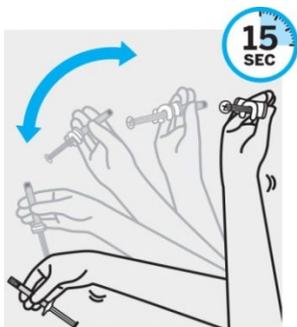
Независимо от массы пациента
игла с желтой канюлей

длинная игла



Немедленно утилизируйте неиспользованную иглу в контейнер для острых предметов. Не оставляйте иглу для последующего использования.

2. Подготовка к инъекции



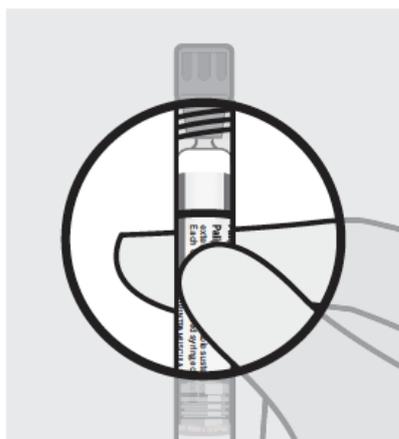
ИНТЕНСИВНО ВСТРЯХИВАЙТЕ шприц в течение не менее 15 секунд.

Держа кончик шприца вверх, энергично встряхивайте шприц, расслабив кисть, в течение не менее 15 секунд для получения гомогенной суспензии.

ВНИМАНИЕ: перед применением препарата Тревикта требуется более долгое и интенсивное встряхивание по сравнению с препаратом Ксеплион.



Сразу после встряхивания необходимо перейти к следующему этапу. Если до инъекции прошло более 5 минут, требуется вновь интенсивно встряхивать направленный вверх шприц в течение не менее 15 секунд для повторного получения суспензии.

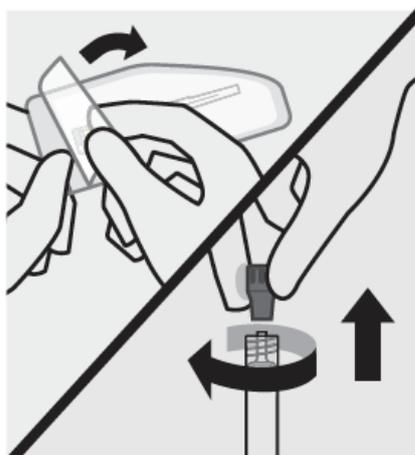


Осмотрите суспензию

После встряхивания шприца в течение 15 секунд осмотрите жидкость через окошко

для оценки препарата. Суспензия должна быть однородной, молочно-белого цвета.

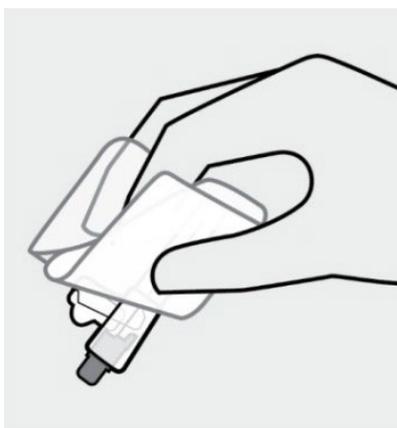
Суспензия может содержать мелкие пузырьки воздуха.



Откройте пакет с иглой и снимите колпачок

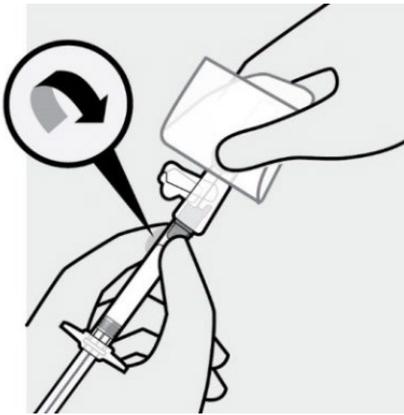
Откройте пакетик с иглой, наполовину оторвав заднюю сторону упаковки. Положите пакет на чистую поверхность.

После этого, удерживая шприц вертикально, поверните, потяните на себя и снимите резиновый колпачок.



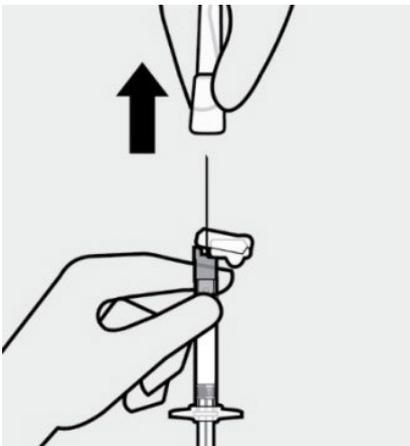
Возьмите упаковку с иглой

Отогните назад пластиковый чехол для шприца и заднюю часть упаковки. Затем крепко сожмите защитный колпачок иглы через ее упаковку, как это показано на рисунке.



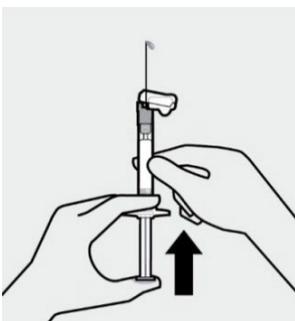
Прикрепите иглу

Другой рукой, удерживая шприц за конус Люэра (место прикрепления иглы), прикрепите его к безопасной игле, аккуратно повернув шприц по часовой стрелке. Не снимайте упаковку с иглы до тех пор, пока она не будет надежно закреплена на шприце.



Снимите защитный колпачок с иглы

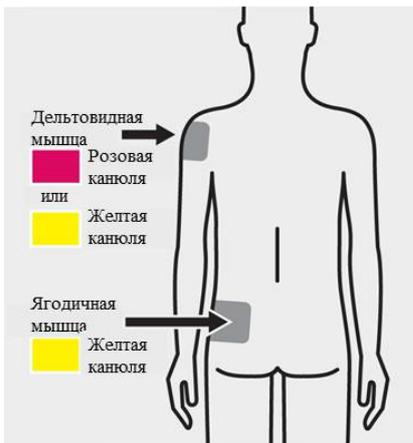
Прямым движением снимите защитный колпачок с иглы. Не поворачивайте защитный колпачок, поскольку это может ослабить фиксацию иглы на шприце.



Удалите пузырьки воздуха

Удерживая шприц вертикально, аккуратно постучите по нему для того, чтобы пузырьки воздуха поднялись вверх. Удалите воздух, аккуратно нажимая на поршень шприца до появления капли жидкости на кончике иглы.

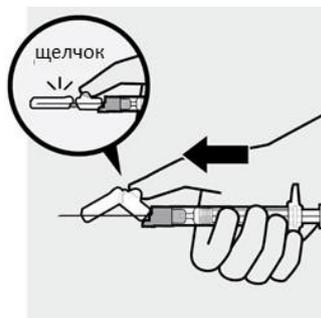
3. Инъекция



Введите препарат

Медленно введите все содержимое шприца внутримышечно, в глубокие слои дельтовидной или ягодичной мышцы. Не допускаются никакие другие пути введения.

4. После инъекции



Зафиксируйте иглу

После завершения инъекции большим пальцем или плоским предметом приведите защиту иглы в рабочее положение. Игла считается зафиксированной после того, как Вы услышите «щелчок».



Надлежащая утилизация

Шприц и неиспользованные иглы необходимо утилизировать в контейнер для острых предметов.



Тонкостенные безопасные иглы разработаны специально для использования с препаратом Тревикта. Неиспользованные иглы следует утилизировать, их использование в будущем не допускается.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу, рисперидону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Повышенная смертность среди пожилых пациентов с психозом на фоне деменции

Препарат Тревикта не изучался у пожилых пациентов с деменцией.

Пожилые пациенты с психозом на фоне деменции, принимающие антипсихотики, имеют повышенный риск смерти. Перекрестный анализ результатов исследований показал повышенную смертность пожилых пациентов с деменцией, получавших атипичные нейролептики, в том числе рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, по сравнению с плацебо. Среди пациентов, получавших рисперидон и плацебо, смертность составляла соответственно 4 % и 3,1 %. Анализ 17 плацебо-контролируемых клинических исследований выявил повышение риска смерти у пациентов, принимающих атипичные антипсихотики, в 1,6-1,7 раз по сравнению с пациентами, принимающими плацебо. В течение типичного 10-недельного контролируемого исследования среди пациентов, принимающих препарат и плацебо, смертность составила 4,5 % и 2,6 %. Несмотря на то, что причины смерти были разнообразными, большинство из них имели сердечно-сосудистую (напр., сердечная недостаточность, внезапная смерть) или инфекционную (напр., пневмония) природу. Наблюдательные исследования позволяют предположить, что типичные нейролептики, подобно атипичным антипсихотикам, могут увеличивать смертность. Неясно, насколько повышение смертности в наблюдательных исследованиях связано с приемом антипсихотиков, а не с другими характеристиками пациентов. Препарат Тревикта не показан для лечения психоза на фоне деменции.

Нарушения мозгового кровообращения, в том числе инсульт, у пожилых пациентов с психозом на фоне деменции

В плацебо-контролируемых исследованиях обнаружена повышенная частота нарушений мозгового кровообращения (преходящих и инсульта), в том числе со смертельным исходом, у пожилых пациентов с деменцией, получавших некоторые атипичные нейролептики, в том

числе рисперидон, арипипразол и оланзапин, по сравнению с применением плацебо.

Исследований перорального палиперидона, препаратов Ксеплион и Тревикта у пожилых пациентов с деменцией не проводилось, данные препараты не показаны для лечения психоза на фоне деменции.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

При применении нейролептиков, в том числе палиперидона, зарегистрировано развитие потенциально летального симптомокомплекса, иногда называемого ЗНС, и характеризуемого гипертермией, мышечной ригидностью, нестабильностью вегетативной нервной системы (нерегулярный пульс или кровяное давление, тахикардия, диафорез, сердечная аритмия), нарушением сознания. Кроме того, могут наблюдаться повышение концентрации креатинфосфокиназы сыворотки крови, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность.

Диагностическая оценка пациентов с данным синдромом затруднена. При постановке диагноза важно идентифицировать случаи, в которых клинические проявления включают серьезные медицинские заболевания (например, пневмония, системная инфекция и др.) и нелеченные или неадекватно пролеченные экстрапирамидные симптомы. Другими важными предположениями при дифференциальной диагностике являются центральная антихолинергическая токсичность, перегрев организма, лекарственная лихорадка и первичная патология центральной нервной системы.

В случае развития ЗНС следует: (1) немедленно отменить нейролептики и другие препараты, не существенные для сопутствующей терапии; (2) проводить интенсивное симптоматическое лечение и медицинское наблюдение за пациентом; (3) проводить лечение сопутствующих медицинских состояний при наличии специфического лечения. Единое мнение о специфическом фармакологическом лечении несложных случаев ЗНС отсутствует.

Если после восстановления от ЗНС пациенту необходим прием нейролептика, следует тщательно наблюдать за возобновлением терапии, поскольку сообщается о повторных случаях ЗНС.

Интервал QT

Палиперидон вызывает небольшое увеличение скорректированного интервала QT (QTc). Следует избегать одновременного применения палиперидона и лекарственных препаратов, которые могут приводить к удлинению интервала QTc, таких как антиаритмические препараты класса 1A (хинидин, прокаинамид) или класса III (амиодарон, соталол), антипсихотические препараты (хлорпромазин, тиоридазин), антибиотики (гatifлоксацин,

моксифлоксацин) и др. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Тревикта у пациентов с сердечными аритмиями в анамнезе или с врожденным удлинением интервала QT.

Некоторые состояния, в частности брадикардия, гипокалиемия, гипوماгнемия, одновременное применение других препаратов, которые могут приводить к удлинению интервала QTс, а также врожденное удлинение интервала QT могут повышать риск возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» и/или внезапной смерти при одновременном применении с препаратами, которые могут приводить к удлинению интервала QTс.

Влияние палиперидона на интервал QT оценивали в двойном слепом, активно-контролируемом (моксифлоксацин, разовая доза 400 мг) многоцентровом исследовании применения перорального палиперидона у взрослых пациентов, в 4-х исследованиях эффективности и в одном исследовании применения препарата Ксеплион для поддерживающей терапии.

В первом исследовании (n = 141) при применении 8 мг перорального палиперидона немедленного высвобождения (n = 50) наблюдалось увеличение QTсLD (интервал QT, скорректированный в соответствии с частотой сердечных сокращений с использованием популяционно специфического линейного метода) на 12,3 мсек в день 8 через 1,5 часа после принятой дозы. Средняя стационарная пиковая концентрация в плазме после применения 8 мг перорального палиперидона немедленного высвобождения ($C_{max} = 113$ нг/мл) была примерно в 2 раза выше концентрации в плазме после приема препарата Тревикта в максимальной дозе 525 мг, введенной в дельтовидную мышцу (медиана $C_{max} = 56$ нг/мл). В том же исследовании при применении 4 мг перорального палиперидона немедленного высвобождения стационарная C_{max} составила 35 нг/мл, при этом наблюдалось увеличение QTсLD на 6,8 мсек в день 2 через 1,5 часа после принятой дозы.

В 4-х исследованиях эффективности препарата Ксеплион ни у одного из пациентов не наблюдалось изменения QTсLD более чем на 60 мсек, ни у одного из пациентов QTсLD не превысила 500 мсек ни в какое время. В исследовании поддерживающей терапии ни у одного из пациентов не наблюдалось изменения QTсLD более чем на 60 мсек, у 1 пациента QTсLD составила 507 мсек (корректированный интервал QT, рассчитанный по формуле Базетта (QTсВ), составил 483 мсек); у этого же пациента частота сердечных сокращений составляла 45 ударов в минуту.

В долгосрочном исследовании применения препарата Тревикта для поддерживающей терапии шизофрении у 1 пациента (< 1 %) было отменено повышение QTсLD более чем на

60 мсек в открытую фазу, ни у одного из пациентов не наблюдалось изменения QTcLD более чем на 60 мсек после применения препарата Тревикта в двойную слепую фазу, ни у одного из пациентов QTcLD не превысила 480 мсек ни в какое время.

Поздняя дискинезия/ Экстрапирамидные симптомы

Применение препаратов, обладающих свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов, сопровождается развитием поздней дискинезии, характеризующейся ритмичными, произвольными движениями, главным образом языка и/или лицевых мышц.

Синдром потенциально необратимых, произвольных, дискинетических движений может развиваться при применении антипсихотиков. Несмотря на то, что распространенность синдрома выше у пожилых пациентов, особенно пожилых женщин, невозможно предсказать, у каких именно пациентов синдром проявится. Неизвестно, различаются ли антипсихотики по способности вызывать позднюю дискинезию.

Несмотря на то, что риск развития поздней дискинезии и вероятность того, что она станет необратимой, увеличивается по мере увеличения длительности лечения и суммарной принятой дозы антипсихотика, синдром может развиваться и после относительно короткого периода лечения низкими дозами, хотя такие случаи нечасты.

Терапия поздней дискинезии неизвестна, но при отмене антипсихотика синдром может частично или полностью прекратиться. Применение антипсихотика само по себе может подавить (или частично подавить) признаки и симптомы синдрома поздней дискинезии и таким образом замаскировать вышеупомянутые процессы. Влияние подавления симптоматики на долгосрочное течение синдрома неизвестно.

Следует назначать препарат Тревикта таким образом, чтобы минимизировать вероятность возникновения поздней дискинезии. Длительная терапия антипсихотиками должна быть отложена у пациентов с другими хроническими заболеваниями, отвечающими на прием антипсихотиков. У пациентов, требующих длительного лечения, следует использовать минимальные дозы при минимальной длительности терапии, обеспечивающие удовлетворительный клинический ответ. Следует периодически оценивать необходимость продолжения терапии.

При появлении симптомов поздней дискинезии следует рассмотреть возможность отмены всех нейролептиков, включая препарат Тревикта. Следует принимать во внимание длительность действия препарата Тревикта. Некоторым пациентам может потребоваться лечение препаратом Тревикта, несмотря на возникновение синдрома.

Экстрапирамидные симптомы и психостимуляторы

Следует соблюдать особую осторожность при совместном применении психостимуляторов (например, метилфенидата) с палиперидоном, поскольку при корректировке дозы одного или обоих препаратов могут возникать экстрапирамидные симптомы.

Метаболические нарушения

Гипергликемия и сахарный диабет

При лечении антипсихотиками наблюдались гипергликемия и сахарный диабет, в некоторых случаях приводящий к кетоацидозу, гиперосмолярной коме или смерти. Большая часть таких случаев наблюдалась в пострегистрационных и эпидемиологических исследованиях. Случаи гипергликемии и сахарного диабета были зарегистрированы и при применении препарата Тревикта. Установление взаимосвязи между применением атипичных антипсихотических препаратов и нарушением обмена глюкозы осложнено повышенным риском развития сахарного диабета у пациентов с шизофренией и распространенностью сахарного диабета в общей популяции. Учитывая эти факторы, взаимосвязь между применением атипичных антипсихотических препаратов и развитием побочных действий, связанных с гипергликемией, установлена не полностью. Однако результаты эпидемиологических исследований позволяют предположить повышенный риск побочных реакций, связанных с гипергликемией, у пациентов, получающих лечение атипичными нейролептиками.

Пациентов с диагнозом «сахарный диабет», которые начинают применять атипичные антипсихотики, необходимо регулярно проверять на предмет ухудшения контроля концентрации глюкозы. У пациентов с факторами риска сахарного диабета (ожирение, сахарный диабет в семейном анамнезе), которые начинают применять атипичные антипсихотики, в начале лечения и периодически во время лечения необходимо проводить анализ концентрации глюкозы в крови натощак. У всех пациентов необходимо проводить клинический контроль на наличие симптомов гипергликемии и сахарного диабета, таких как полидипсия, полиурия, полифагия, слабость. У пациентов, у которых во время лечения атипичными антипсихотиками появились симптомы гипергликемии, необходимо проводить анализ концентрации глюкозы в крови натощак. В некоторых случаях гипергликемия разрешалась при отмене атипичных антипсихотиков, однако некоторым пациентам потребовалось продолжение противодиабетической терапии, несмотря на отмену антипсихотика.

Дислипидемия

У пациентов, получающих лечение атипичными антипсихотиками, наблюдались нежелательные липидные изменения.

Увеличение массы тела

При лечении атипичными антипсихотиками наблюдалось значительное увеличение массы тела. Необходимо проводить контроль массы тела пациентов.

Ортостатическая гипотензия и обморок

Обладая активностью альфа-адреноблокатора, палиперидон у некоторых пациентов может вызывать ортостатическую гипотензию и обморок. В долгосрочном клиническом исследовании поддерживающей терапии обмороки отмечены у < 1 % (1/506) пациентов, получавших лечение препаратом Ксеплион во время открытой фазы; во время двойной слепой фазы не было отмечено случаев обморока ни в одной из групп. В долгосрочном клиническом исследовании поддерживающей терапии ортостатическая гипотензия отмечена у < 1 % (1/506) пациентов, получавших лечение препаратом Ксеплион и у < 1 % (1/379) пациентов после введения разовой дозы препарата Тревикта во время открытой фазы; во время двойной слепой фазы не было отмечено случаев артериальной гипотензии ни в одной из групп.

Следует с осторожностью применять препарат Тревикта у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, сердечной недостаточностью, инфарктом или ишемией миокарда в анамнезе, нарушением сердечной проводимости), нарушениями мозгового кровообращения или состояниями, предрасполагающими к снижению артериального давления (например, обезвоживание, уменьшение объема циркулирующей крови, применение гипотензивных препаратов). У пациентов, склонных к гипотензии, следует проводить наблюдение за ортостатическими физиологическими показателями.

Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз

В клинических исследованиях и в ходе пострегистрационного применения отмечались случаи лейкопении и нейтропении при применении антипсихотических средств, в т. ч. при применении препарата Тревикта. Также отмечался агранулоцитоз.

Возможные факторы риска развития лейкопении/нейтропении включают исходно низкое число белых кровяных телец/абсолютное число нейтрофилов и лейкопению/нейтропению, вызванную приемом лекарственных препаратов, в анамнезе. Таким пациентам рекомендуется частое проведение полного анализа крови в течение первых месяцев терапии; прекращение лечения препаратом Тревикта должно быть рассмотрено при первом клинически значимом уменьшении количества лейкоцитов при отсутствии других

возможных причин. Пациентам с клинически значимой нейтропенией рекомендуется наблюдаться на предмет повышения температуры или возникновения симптомов инфекции и начинать лечение немедленно при возникновении таких симптомов. Пациенты с тяжелой формой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов менее $1 \times 10^9 / \text{л}$) должны прекратить применение препарата Тревикта до тех пор, пока количество лейкоцитов не нормализуется.

Следует принимать во внимание длительность действия препарата Тревикта.

Гиперпролактинемия

Палиперидон, как и другие лекарственные препараты, являющиеся антагонистами дофаминовых D_2 рецепторов, приводит к повышению концентрации пролактина, которое сохраняется при длительном применении препарата. Повышение концентрации пролактина при применении палиперидона близко к таковому при применении рисперидона, при применении которого отмечается более высокая концентрация пролактина по сравнению с другими антипсихотиками.

Независимо от этиологии, гиперпролактинемия может способствовать подавлению гипоталамического гонадотропин-высвобождающего гормона, что приводит к снижению секреции гипофизарного гонадотропина. Это, в свою очередь, может снижать репродуктивную функцию за счет нарушения гонадного стероидогенеза у женщин и мужчин. У пациентов, принимающих препараты, способствующие повышению концентрации пролактина, отмечались галакторея, аменорея, гинекомастия и импотенция. Продолжительная гиперпролактинемия при одновременном гипогонадизме может привести к снижению плотности костей у женщин и мужчин.

Исследования культур ткани указывают на то, что примерно в трети случаев рак молочной железы у человека является пролактин-зависимым *in vitro*, что является важным фактором при назначении препаратов, способствующих повышению концентрации пролактина, пациентам с ранее обнаруженным раком молочной железы. В исследованиях канцерогенности рисперидона, проведенных на мышах и крысах, наблюдалось повышение частоты неоплазии гипофиза, молочной железы и клеток панкреатического островка (аденокарциномы молочной железы, аденомы гипофиза и поджелудочной железы). До сих пор в клинических и эпидемиологических исследованиях не была продемонстрирована прямая связь онкогенеза с применением антипсихотиков, тем не менее, имеющихся данных недостаточно для того, чтобы сделать вывод о наличии или отсутствии такой связи. Следует соблюдать осторожность при применении палиперидона у пациентов с возможными пролактин-зависимыми опухолями.

В ходе долгосрочного исследования применения препарата Тревикта для поддерживающей терапии повышение концентрации пролактина выше диапазона референтных значений ($> 13,13$ нг/мл у мужчин и $> 26,72$ нг/мл у женщин) относительно исходного уровня в открытой фазе было отмечено с большей частотой у мужчин и женщин, принимавших препарат Тревикта по сравнению с группой плацебо (46 % против 25 % и 32 % против 15 % соответственно). У одной женщины (2,4 %) из группы препарата Тревикта наблюдалась аменорея, в то время как в группе плацебо не было отмечено побочных явлений, потенциально связанных с концентрацией пролактина. Среди мужчин обеих групп не наблюдалось побочных явлений, потенциально связанных с концентрацией пролактина. До двойной слепой фазы (в течение 29-недельной открытой фазы долгосрочного исследования поддерживающей терапии) средняя концентрация пролактина составила 17,1 нг/мл у мужчин ($N = 368$) и 51,6 нг/мл у женщин ($N = 122$). Через 12 недель после разовой инъекции препарата Тревикта в конце открытой фазы средняя концентрация пролактина составила 25,8 нг/мл у мужчин ($N = 322$) и 70,6 нг/мл у женщин ($N = 107$). В ходе открытой фазы у 27 % женщин и 42 % мужчин наблюдалось повышение концентрации пролактина выше диапазона референтных значений относительно исходного уровня; частота пролактин-зависимых побочных реакций была выше у женщин, чем у мужчин (7,9 % и 3,7 % соответственно). Наиболее частыми (≥ 3 %) потенциально пролактин-зависимыми побочными реакциями у женщин были аменорея (4,7 %) и галакторея (3,1 %). У мужчин в открытую фазу не наблюдалось потенциально пролактин-зависимых побочных реакций с частотой выше 3 %.

Судороги

В долгосрочном клиническом исследовании поддерживающей терапии не было сообщений о судорогах или конвульсиях. В базовом клиническом исследовании препарата Ксеплион и в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с шизофренией у < 1 % пациентов (1/1293), получавших терапию препаратом Ксеплион, наблюдались конвульсии, и у < 1 % пациентов (1/510), получавших плацебо, наблюдались судорожные припадки типа grand mal.

Как и другие нейролептики, препарат Тревикта следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих в анамнезе судороги или другие состояния, при которых может снижаться судорожный порог. Состояния, при которых может снижаться судорожный порог, могут быть более распространенными у пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Дисфагия

С применением антипсихотиков были связаны пищеводная дискинезия и аспирация. У пациентов с риском аспирационной пневмонии следует с осторожностью применять препарат Тревикта и другие антипсихотические препараты.

Приапизм

Имеются данные о способности препаратов, обладающих свойствами альфа-адреноблокаторов, вызывать приапизм. В клинических исследованиях препарата Тревикта не было зарегистрировано случаев приапизма, тем не менее приапизм зарегистрирован в рамках пострегистрационного контроля применения перорального палиперидона. Приапизм тяжелой степени может потребовать хирургического вмешательства.

Влияние на регуляцию температуры тела

С применением нейролептиков связывают ухудшение способности организма снижать температуру тела. Рекомендуется проявлять осторожность при назначении препарата Тревикта пациентам, которые могут подвергаться воздействиям, повышающим температуру тела, например, сильной физической нагрузке, высокой температуре окружающей среды, воздействию препаратов с активностью м-холинолитиков, а также обезвоживанию.

Реакции гиперчувствительности

Сообщается об очень редких случаях возникновения анафилактических реакций в ходе пострегистрационного применения препарата Ксеплион у пациентов, ранее переносивших пероральные формы палиперидона или рисперидона.

В случае возникновения реакций гиперчувствительности необходимо прекратить применение препарата Тревикта, принять необходимые поддерживающие клинические меры и проводить наблюдение за состоянием пациента до исчезновения симптомов.

Венозная тромбоэмболия

При применении антипсихотических препаратов были отмечены случаи венозной тромбоэмболии. Поскольку пациенты, принимающие антипсихотические препараты, часто имеют риск развития венозной тромбоэмболии, все возможные факторы риска должны быть выявлены до и во время лечения препаратом Тревикта, и должны быть предприняты предупреждающие меры.

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

Врач должен сопоставить риск и пользу применения нейролептиков, включая препарат Тревикта, у пациентов с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви, так как у обеих этих категорий пациентов может быть повышен риск развития ЗНС и риск

повышенной чувствительности к нейролептикам. Проявления повышенной чувствительности могут включать спутанность сознания, притупление болевой чувствительности, неустойчивость позы с частыми падениями, а также экстрапирамидные симптомы.

Противорвотное действие

В доклинических исследованиях палиперидона обнаружено противорвотное действие. Появление этого эффекта у пациента может маскировать признаки и симптомы передозировки некоторых лекарств или, например, такие состояния, как непроходимость кишечника, синдром Рейе или опухоль мозга.

Введение

При внутримышечном введении следует проявлять осторожность во избежание случайного попадания препарата в кровеносный сосуд.

Интраоперационный синдром атоничной радужки (ИСАР)

ИСАР наблюдался во время проведения оперативного вмешательства по поводу наличия катаракты у пациентов, получающих терапию антагонистами α_1 -адренорецепторов, такими как препарат Тревикта.

ИСАР увеличивает риск возникновения осложнений, связанных с органом зрения, во время и после проведения операционного вмешательства. Врач, проводящий такую операцию, должен быть заблаговременно проинформирован о том, что пациент принимал или принимает в настоящее время препараты, обладающие активностью антагонистов α_1 -адренорецепторов. Потенциальная польза отмены терапии антагонистами α_1 -адренорецепторов перед оперативным вмешательством не установлена, и должна оцениваться с учетом рисков, связанных с отменой терапии антипсихотическими препаратами.

Почечная недостаточность

Концентрация палиперидона в плазме повышена у пациентов с нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени рекомендуется коррекция дозы. Не рекомендуется применять препарат Тревикта у пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина < 50 мл/мин)

Печеночная недостаточность

Применение препарата Тревикта у пациентов с нарушением функций печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучалось. Следует соблюдать осторожность при применении палиперидона у таких пациентов.

Вспомогательные вещества

В 1 мл препарата Тревикта содержится натрия дигидрофосфата моногидрата 6,0 мг и натрия гидроксида 5,4 мг (менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу), то есть препарат Тревикта практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Как и другие антипсихотики, палиперидон может увеличивать интервал QT, поэтому следует с осторожностью сочетать препарат Тревикта с другими лекарственными средствами, увеличивающими интервал QT, такими как антиаритмические лекарственные средства (в т.ч. хинидин, дизопирамид, прокаинамид, амиодарон, соталол), антигистаминные лекарственные средства, антипсихотические лекарственные средства (хлорпромазин, тиоридазин); антибиотики (в т.ч. гатифлоксацин, моксифлоксацин), некоторые лекарственные средства против малярии (в т.ч. мефлохин).

Поскольку палиперидона пальмитат гидролизуется до палиперидона, то при оценке возможности лекарственного взаимодействия следует учитывать результаты исследований палиперидона для приема внутрь.

Способность препарата Тревикта влиять на другие препараты

Не ожидается, что палиперидон будет проявлять клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие с препаратами, метаболизируемыми изоферментами цитохрома P450. Исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что палиперидон существенно не ослабляет метаболизм веществ изоферментами цитохрома P450, в т.ч. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5. Поэтому не ожидается, что палиперидон будет клинически значимо уменьшать клиренс препаратов, метаболизируемых этими изоферментами. Также не ожидается, что палиперидон будет проявлять свойства индуктора изоферментов.

Палиперидон в высоких концентрациях является слабым ингибитором P-гликопротеина. Однако данных *in vivo* в этом отношении нет, и клиническая значимость этого явления неизвестна.

Учитывая действие палиперидона на ЦНС (см. раздел 4.8), следует с осторожностью применять препарат Тревикта в комбинации с другими лекарственными средствами центрального действия и алкоголем. Палиперидон может ослаблять эффект леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов. При одновременном применении следует контролировать состояние пациента.

Из-за способности препарата Тревикта вызывать ортостатическую гипотензию (см. раздел 4.4), может наблюдаться аддитивное усиление этого эффекта при применении препарата

совместно с другими препаратами, обладающими такой способностью. У пациентов, склонных к гипотензии, следует проводить наблюдение за ортостатическими физиологическими показателями.

Следует с осторожностью сочетать палиперидон с лекарственными средствами, снижающими судорожный порог, такими как фенотиазины, бутирофеноны, трициклические производные, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трамадол, мефлохин и т. д.

Одновременный прием перорального палиперидона в дозировке 12 мг 1 раз в день и таблеток натрия дивалпроекса пролонгированного действия (в дозе 500 – 2000 мг 1 раз в день) не влияет на фармакокинетику вальпроата. При одновременном применении палиперидона и вальпроата коррекция дозы палиперидона и вальпроата не требуется.

Фармакокинетическое взаимодействие между препаратом Тревикта и литием маловероятно.

Способность других препаратов влиять на препарат Тревикта

Клинически важных взаимодействий между палиперидоном и лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами системы цитохрома P450, не ожидается. Палиперидон не является субстратом изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A5. Это позволяет предположить слабую вероятность взаимодействия с ингибиторами и индукторами этих изоферментов. Хотя исследования *in vitro* показывают возможность минимального участия изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизме палиперидона, в настоящее время нет данных о том, что эти ферменты могут играть существенную роль в метаболизме палиперидона *in vivo*. Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что палиперидон является субстратом P-гликопротеина.

Палиперидон в ограниченной степени метаболизируется изоферментом CYP2D6. В исследовании взаимодействия палиперидона для приема внутрь с активным ингибитором CYP2D6 пароксетином у здоровых добровольцев не обнаружено клинически значимого изменения фармакокинетики палиперидона.

Одновременное применение палиперидона и сильных индукторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина может приводить к снижению концентрации палиперидона в плазме. По возможности следует избегать одновременного применения палиперидона и сильных индукторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Если применение сильных

индукторов необходимо, следует рассмотреть возможность перевода пациента на таблетки палиперидона с замедленным высвобождением.

Прием палиперидона с длительным высвобождением активного компонента (1 раз в день) перорально одновременно с карбамазепином (200 мг 2 раза в день) приводил к снижению средней C_{max} и AUC палиперидона примерно на 37 %. Это снижение в значительной степени обусловлено увеличением почечного клиренса палиперидона на 35 %, вероятно, за счет активации почечного Р-гликопротеина карбамазепином. Очень небольшое уменьшение количества препарата, выводимого через почки в неизменном виде, позволяет предположить, что карбамазепин лишь слабо влияет на метаболизм в печени или биодоступность палиперидона. При начале применения карбамазепина дозу препарата Тревикта следует пересмотреть и, при необходимости, увеличить. Наоборот, при отмене карбамазепина дозу препарата Тревикта следует пересмотреть и, при необходимости, уменьшить. Следует принимать во внимание длительность действия препарата Тревикта.

Палиперидон при физиологическом рН является катионом, и в основном выводится в неизменном виде почками – половина путем фильтрации, а половина – путем активной секреции. Одновременное применение триметоприма, который ингибирует систему активного транспорта катионов в почках, не влияло на фармакокинетику палиперидона.

При одновременном назначении перорального палиперидона пролонгированного действия в дозе 12 мг 1 раз в день и таблеток пролонгированного действия натрия дивалпрокса (2 таблетки по 500 мг 1 раз в день) наблюдалось увеличение C_{max} и AUC палиперидона примерно на 50%, вероятно, в результате увеличения абсорбции препарата при пероральном приеме. Поскольку не наблюдалось значительного влияния на общий клиренс, не ожидается клинически значимого взаимодействия между дивалпроксом натрия, таблетки длительного высвобождения, и препаратом Тревикта. Исследований данного взаимодействия с препаратом Тревикта не проводилось.

Фармакокинетическое взаимодействие лития и палиперидона маловероятно.

Применение препарата Тревикта совместно с рисперидоном или с пероральной формой палиперидона

Поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона, следует соблюдать осторожность при одновременном применении в течение длительного периода времени препарата Тревикта и рисперидона или пероральной формы палиперидона. Данные по безопасности одновременного применения препарата Тревикта и других антипсихотиков ограничены.

Одновременное применение палиперидона с психостимуляторами

Одновременное применение палиперидона с психостимуляторами (например, метилфенидатом) может привести к появлению экстрапирамидных симптомов при корректировке дозы одного или обоих препаратов (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения палиперидона пальмитата внутримышечно или палиперидона перорально при беременности у людей не установлена.

Тератогенный эффект не был отмечен в исследованиях на животных, но наблюдались другие проявления репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Если женщина принимала антипсихотические препараты (включая палиперидон) в третьем триместре беременности, у новорожденных существует риск возникновения экстрапирамидных расстройств и/или синдрома отмены различной степени тяжести. Эти симптомы могут включать агитацию, гипертонию, гипотонию, тремор, сонливость, респираторные нарушения и нарушение вскармливания. Следует контролировать состояние новорожденных на предмет возникновения экстрапирамидных расстройств и/или синдрома отмены и оказывать им соответствующую медицинскую помощь. Препарат Тревикта можно применять при беременности только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Поскольку палиперидон обнаруживался в плазме крови в течение 18 месяцев с момента однократной инъекции препарата Тревикта, следует принимать во внимание длительность действия препарата, т. к. новорожденные могут подвергаться риску воздействия препарата Тревикта, принятого до беременности и во время беременности.

Лактация

Палиперидон выделяется с грудным молоком, поэтому при назначении терапевтических доз кормящим женщинам возможно его воздействие на ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Поскольку палиперидон обнаруживался в плазме крови в течение 18 месяцев после однократного приема препарата Тревикта, следует учитывать пролонгированный характер действия препарата Тревикта, поскольку дети, находящиеся на грудном вскармливании, могут подвергаться риску даже от применения препарата Тревикта задолго до начала грудного вскармливания. Препарат Тревикта не следует применять во время грудного вскармливания.

Фертильность

В доклинических исследованиях влияния на фертильность не наблюдалось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Палиперидон может нарушать выполнение действий, требующих концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, а также может влиять на зрение. При применении препарата Тревикта отмечались сонливость, седация и головокружение (см. раздел 4.8). Поэтому пациентам следует рекомендовать не управлять транспортными средствами и движущимися механизмами, пока не будет установлена их индивидуальная чувствительность.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными в клинических исследованиях, были инфекции верхних дыхательных путей, повышение массы тела, головная боль, акатизия, паркинсонизм, реакции в месте введения, инфекции мочевыводящих путей, снижение массы тела, возбуждение, депрессия, бессонница, тремор, гипертензия, тошнота и гипергликемия. Большинство нежелательных побочных реакций были слабыми или средней тяжести.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 5 обобщены все нежелательные реакции, возникшие у пациентов, которым вводился препарат Тревикта.

Частоты возникновения нежелательных реакций определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 5. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов с шизофренией

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей ^a	Очень часто
	Инфекции мочевыводящих путей	Часто
Нарушения метаболизма и питания	Увеличение массы тела ^a	Часто
	Снижение массы тела	
	Гипергликемия	
	Гиперинсулинемия	Нечасто
Психические нарушения	Тревожность	Часто
	Возбуждение	
	Депрессия	

	Бессонница	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто
	Акатизия ^а	
	Паркинсонизм ^а	
	Тремор	
	Сонливость ^а	Нечасто
	Дистония ^а	
	Дискинезия	
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия ^а	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Гипертензия	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Часто
	Запор	
	Диарея	
	Зубная боль	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Аменорея	Нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине	Часто
	Скелетно-мышечная боль	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Реакция в месте введения ^а	Часто
	Утомляемость	
<p>^а Термин «инфекции верхних дыхательных путей» включает инфекцию верхних дыхательных путей, назофарингит, фарингит, ринит.</p> <p>Термин «увеличение массы тела» включает увеличение массы тела, увеличение окружности талии.</p> <p>Термин «акатизия» включает акатизию, беспокойство.</p> <p>Термин «паркинсонизм» включает паркинсонизм, ригидность по типу зубчатого колеса, слюнотечение, экстрапирамидные расстройства, гипокинезию, ригидность мышц, напряженность мышц, скелетно-мышечную скованность, гиперсекрецию слюны.</p> <p>Термин «сонливость» включает сонливость, седацию.</p> <p>Термин «дистония» включает дистонию, блефароспазм.</p> <p>Термин «тахикардия» включает тахикардию, синусовую тахикардию.</p> <p>Термин «реакции в месте введения» включает реакции в месте введения, эритему в месте инъекции, экстравазацию в месте введения, уплотнение в месте введения, воспаление в месте введения, объемное образование в месте введения, узелок в месте введения, боль в месте введения, отечность в месте введения.</p>		

Данные других клинических исследований

Палиперидона пальмитат гидролизуется до палиперидона. Палиперидон – активный метаболит рисперидона, таким образом, профили нежелательных реакций рисперидона и палиперидона (включая как пероральные, так и инъекционные лекарственные формы) взаимосвязаны. Этот подраздел включает дополнительные нежелательные реакции, которые отмечались в клинических исследованиях палиперидона и/или рисперидона.

Инфекции и инвазии

Акародерматит, бронхит, воспаление подкожной жировой клетчатки, цистит, инфекция уха, инфекция глаза, грипп, онихомикоз, пневмония, инфекция дыхательных путей, синусит, подкожный абсцесс, тонзиллит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Анемия, нейтропения, снижение числа белых кровяных телец.

Нарушения со стороны иммунной системы

Гиперчувствительность.

Эндокринные нарушения

Наличие глюкозы в моче, гиперпролактинемия.

Нарушения метаболизма и питания

Повышение концентрации холестерина в крови, повышение концентрации триглицеридов в крови, снижение аппетита, повышение аппетита, полидипсия.

Психические нарушения

Аноргазмия, эмоциональная уплощенность, спутанность сознания, снижение либидо, нервозность, ночные кошмары, нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы

Церебральная ишемия, расстройство внимания, головокружение, постуральное головокружение, дизартрия, гипестезия, парестезия, психомоторная гиперактивность, обморок, поздняя дискинезия.

Нарушения со стороны органа зрения

Конъюнктивит, сухость глаз, глаукома, повышенное слезотечение, нечеткость зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Боль в ухе, звон в ушах, вертиго

Нарушения со стороны сердца

Атриовентрикулярная блокада, брадикардия, нарушение проводимости, отклонения на

ЭКГ, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, учащенное сердцебиение, синдром постуральной ортостатической тахикардии.

Нарушения со стороны сосудов

Гипотензия

Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения

Кашель, одышка, носовое кровотечение, заложенность носа, боль в ротоглотке, застойные явления в дыхательных путях.

Желудочно-кишечные нарушения

Дискомфорт в области живота, боль в животе, хейлит, сухость во рту, диспепсия, дисфагия, метеоризм, гастроэнтерит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Повышение активности γ -глутамилтрансферазы, повышение активности ферментов печени, повышение активности трансаминаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Акне, лекарственная сыпь, сухость кожи, экзема, эритема, зуд, сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Артралгия, повышение активности креатинфосфокиназы крови, скованность суставов, опухание суставов, спазмы мышц, мышечная слабость, боль в шее.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Дизурия, поллакиурия, недержание мочи.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Дискомфорт в области молочных желез, увеличение молочных желез, боль в молочных железах, нарушение эякуляции, эректильная дисфункция, гинекомастия, нарушение менструального цикла^b, сексуальная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Астения, повышение температуры тела, дискомфорт в области грудной клетки, боль в грудной клетке, озноб, синдром отмены, отек лица, нарушение походки, недомогание, отеки^b, лихорадка.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур

Падение.

^b Термин «отеки» включает генерализованные отеки, периферические отеки, отеки с образованием ямки при надавливании. Термин «нарушения менструального цикла» включает нерегулярные менструации, олигоменорею.

Ниже приведены другие нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических

исследованиях палиперидона (препарата Ксеплион и палиперидона для приема внутрь) и рисперидона, и не наблюдавшиеся в клинических исследованиях препарата Тревикта.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Повышение количества эозинофилов.

Нарушения со стороны иммунной системы

Анафилактические реакции.

Нарушения метаболизма и питания

Анорексия.

Нарушения со стороны нервной системы

Нарушение равновесия, судороги^а, нарушение координации, снижение уровня сознания, диабетическая кома, тремор головы, потеря сознания, ЗНС, отсутствие ответа на стимулы.

Нарушения со стороны органа зрения

Нарушение движений глазного яблока, круговые движения глазного яблока, гиперемия глаза, светобоязнь.

Нарушения со стороны сердца

Синусовая аритмия.

Нарушения со стороны сосудов

Приливы, ишемия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения

Дисфония, гипервентиляция, аспирационная пневмония, застойные явления в легких, влажные хрипы, свистящее дыхание.

Желудочно-кишечные нарушения

Недержание стула, фекалома, обструкция кишечника, отечность языка.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Перхоть, гиперкератоз, себорейный дерматит, обесцвечивание кожи.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и подкожных тканей

Нарушение позы, рабдомиолиз.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нагрубание молочных желез, выделения из влагалища.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Снижение температуры тела, уплотнение, жажда.

^а Термин «судороги» включает судорожные припадки типа grand mal.

Пострегистрационные данные

Помимо нежелательных реакций, сообщенных в ходе клинических исследований и перечисленных выше, следующие нежелательные реакции наблюдались во время пострегистрационного применения палиперидона и / или рисперидона.

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Приведенные частоты определены на основании частоты спонтанных сообщений об использовании палиперидона.

Таблица 6. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов во время пострегистрационного применения палиперидона и / или рисперидона

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Агранулоцитоз	Очень редко
	Тромбоцитопения	
Эндокринные нарушения	Неадекватная секреция антидиуретического гормона	Частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	Сахарный диабет	Очень редко
	Диабетический кетоацидоз	
	Гипогликемия	
	Водная интоксикация	Частота неизвестна
Психические нарушения	Кататония	Очень редко
	Мания	
	Сомнамбулизм	
	Расстройство пищевого поведения во время ночного сна	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Дисгевзия	Очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	Интраоперационный синдром атоничной радужки	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	Фибрилляция предсердий	Очень редко
Нарушения со стороны сосудов	Тромбоз вен	Очень редко
	Тромбоэмболия легочной артерии	

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Синдром апноэ во сне	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Панкреатит	Очень редко
	Кишечная непроходимость	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Желтуха	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Ангионевротический отек	Редко
	Алопеция	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Задержка мочи	Очень редко
Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния	Синдром отмены у новорожденных	Очень редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Приапизм	Очень редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Гипотермия	Очень редко
	Абсцесс в месте введения	
	Воспаление подкожной жировой клетчатки в месте введения	
	Гематома в месте введения	
	Киста в месте введения	Частота неизвестна
	Некроз в месте введения	
	Язва в месте введения	

В очень редких случаях в ходе пострегистрационного применения у пациентов, ранее получавших пероральные препараты рисперидона или палиперидона, отмечены случаи анафилактических реакций после введения препарата Ксеплион.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, д. 13

Тел.: + 7 (7172) 78-98-28

Эл.почта: pdlc@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

Ожидаемые признаки и симптомы соответствуют усилению известного фармакологического действия палиперидона, т.е. сонливость, заторможенность, тахикардия, снижение артериального давления, удлинение интервала QT и экстрапирамидные симптомы. При передозировке перорального палиперидона были отмечены полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» и фибрилляция желудочков. В случае острой передозировки следует учитывать возможность получения пациентами нескольких препаратов.

Лечение

При оценке потребности в лечении и восстановлении пациентов следует учитывать длительное высвобождение активного вещества и большой период полувыведения палиперидона. Специфического антидота для палиперидона не существует. Следует осуществлять общие поддерживающие меры, обеспечить и поддерживать проходимость дыхательных путей, достаточную вентиляцию легких и насыщение крови кислородом. Следует немедленно начать контроль функции сердечно-сосудистой системы, включая постоянный мониторинг ЭКГ, для выявления возможной аритмии. В случае снижения артериального давления крови и циркуляторного коллапса следует предпринимать соответствующие меры, например, внутривенное введение растворов и/или симпатомиметиков. При развитии тяжелых экстрапирамидных симптомов применяют

антихолинергические препараты. Следует тщательно контролировать состояние пациента до его восстановления.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; антипсихотические средства; другие антипсихотические средства.

Код АТХ: N05AX13

Механизм действия

Палиперидон принадлежит к классу производных бензизоксазола и является атипичным антипсихотиком. Палиперидона пальмитат гидролизуется до палиперидона. Последний является центральнодействующим антагонистом преимущественно серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов, а также дофаминовых D₂-рецепторов, адренергических α₁ и α₂ рецепторов и H₁-гистаминовых рецепторов. Палиперидон не связывается с холинергическими м-рецепторами и с адренергическими β₁ и β₂ рецепторами. Фармакологическая активность (+) и (-) энантиомеров палиперидона количественно и качественно одинакова.

Предполагается, что терапевтическая эффективность препарата при шизофрении обусловлена комбинированной блокадой D₂ и 5-HT_{2A}-рецепторов.

Фармакодинамические эффекты

Предполагается, что терапевтическая эффективность препарата при шизофрении обусловлена комбинированной блокадой D₂ и 5-HT_{2A}-рецепторов.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность препарата Тревикта для лечения шизофрении у пациентов, которые в течение как минимум 4 месяцев получали адекватное лечение инъекционным препаратом палиперидона пальмитат 1 раз в месяц, оценивалась в долгосрочном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по профилактике рецидивов/рандомизированном исследовании отмены препарата и в долгосрочном двойном слепом исследовании не меньшей эффективности с активным контролем.

Профилактика рецидивов/рандомизированное исследование отмены

Взрослые пациенты, которые соответствовали критериям шизофрении DSM-IV-TR, могли быть включены в исследование с острыми симптомами (если ранее получали лечение пероральными антипсихотиками), или те пациенты, которые были клинически стабильными (при лечении инъекционными антипсихотиками длительного действия). Все

пациенты, ранее получавшие пероральные антипсихотики, получали начальные дозы палиперидона в течение 1 месяца (инъекции в дельтовидную мышцу по 150 мг и 100 мг с интервалом в одну неделю), в то время как пациенты, перешедшие с лечения инъекционными нейролептиками пролонгированного действия, получали лечение инъекционным препаратом палиперидона пальмитат 1 р/месяц вместо следующей запланированной инъекции. А именно:

- Для пациентов, включенных в исследование, которые уже получали инъекционный препарат палиперидона пальмитат 1 р/месяц, дозировка оставалась неизменной. Пациенты, которые в настоящее время получали дозу 25 мг палиперидона 1 р/месяц, не подходили для участия в исследовании.
- Пациенты, включенные в исследование и получавшие 25 мг, 37,5 мг или 50 мг препарата Рисполепт Конста (инъекции рисперидона длительного действия), были переведены на инъекции 50 мг, 75 мг или 100 мг палиперидона 1 р/месяц соответственно, вводимого в дельтовидную мышцу.
- Пациенты, включенные в исследование и получавшие лечение любым другим инъекционным нейролептиком пролонгированного действия, были переведены на 150 мг палиперидона 1 р/месяц, вводимого в дельтовидную мышцу.

Это исследование состояло из следующих трех периодов лечения:

- 17-недельный открытый период применения гибких доз с приемом препарата палиперидона пальмитат 1 р/месяц (первая часть 29-недельной открытой фазы стабилизации). Всего в этот этап исследования были включены 506 пациентов. Дозировка палиперидона пальмитата 1 р/месяц подбиралась индивидуально в зависимости от симптоматического ответа, переносимости и предыдущего анамнеза лечения. В частности, доза могла быть скорректирована на 5-й и 9-й неделе, а место инъекции могло быть дельтовидной или ягодичной мышцей. Доза на 13-й неделе должна была быть такой же, как доза на 9-й неделе. Пациенты должны были быть клинически стабильными в конце этого периода, прежде чем получать препарат Тревикта во время визита на 17 неделе. Клиническая стабильность определялась как достижение общего балла по шкале PANSS <70 на 17 неделе.
- 12-недельный открытый период лечения препаратом Тревикта (вторая часть 29-недельной открытой фазы стабилизации). В общей сложности 379 пациентов получили однократную дозу препарата Тревикта, которая в 3,5 раза превышала последнюю дозу палиперидона пальмитата 1 р/месяц. Пациенты должны были оставаться клинически стабильными до перехода в следующий период (двойной

слепой). Клиническая стабильность определялась как достижение общего балла по шкале PANSS <70 и достижение ≤ 4 баллов по пунктам PANSS P1, P2, P3, P6, P7, G8 и G14 в конце этого 12-недельного периода (29-я неделя исследования).

- Период двойного слепого лечения переменной продолжительности. За этот период 305 стабилизированных пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 для продолжения лечения препаратом Тревикта или плацебо до рецидива, досрочного прекращения лечения или окончания исследования. Пациенты были рандомизированы для приема той же дозы препарата Тревикта, которую они получали во время открытой фазы (т.е. 175 мг, 263 мг, 350 мг или 525 мг), или для приема плацебо каждые 12 недель. Число (%) пациентов, вошедших в период двойного слепого исследования, на каждом уровне доз, составило 6 (4%) для 175 мг, 15 (9%) для 263 мг, 78 (49%) для 350 мг и 61 (38%) для 525 мг.

Первичной переменной эффективности было время до первого рецидива. Рецидив предварительно определялся как появление одного или нескольких из следующих симптомов: госпитализация в психиатрическую больницу, увеличение общего балла по шкале PANSS на $\geq 25\%$ (если исходный балл был > 40) или на 10 баллов (если исходный балл был ≤ 40) при двух последовательных оценках, умышленное членовредительство, агрессивное поведение, суицидальные мысли/мысли об убийстве или балл ≥ 5 (если максимальный исходный балл составлял ≤ 3) или ≥ 6 (если максимальный исходный балл составлял 4) при двух последовательных оценках отдельных пунктов PANSS P1 (Бред), P2 (Расстройства мышления), P3 (Галлюцинации), P6 (Подозрительность/идеи преследования), P7 (Враждебность) или G8 (Отказ от сотрудничества).

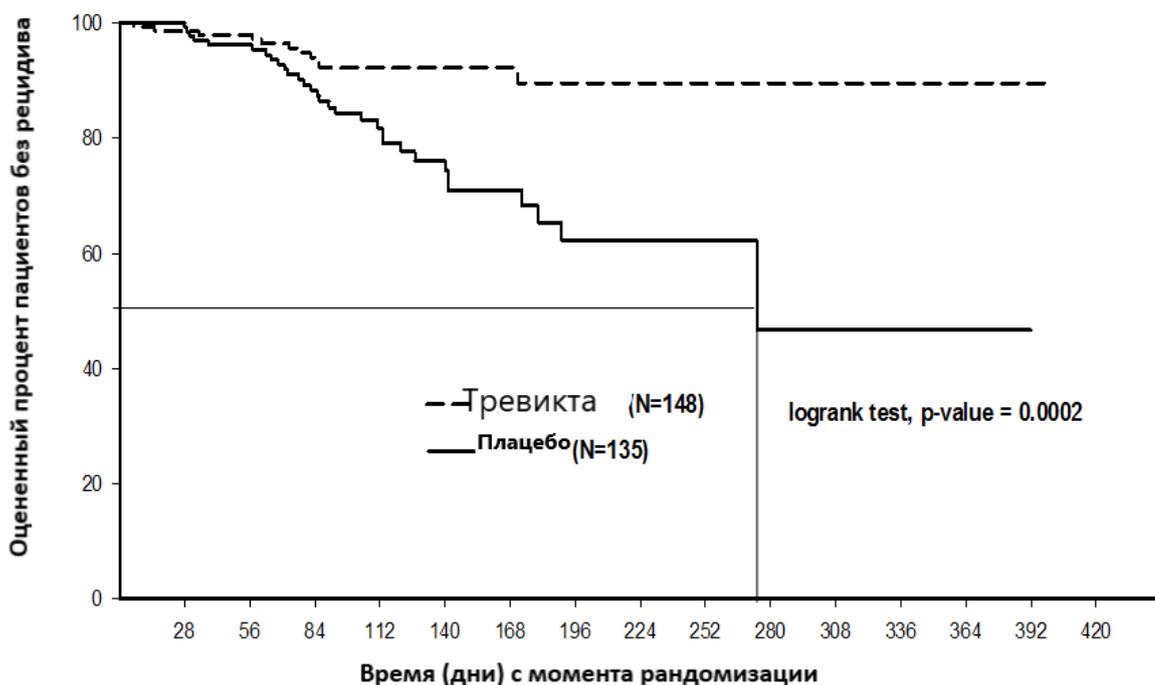
Заранее запланированный промежуточный анализ показал статистически значимо более длительное время до рецидива у пациентов, принимавших препарат Тревикта, по сравнению с плацебо, и исследование было прекращено досрочно, поскольку была продемонстрирована эффективность. Наиболее распространенной причиной рецидива, наблюдаемой в обеих группах лечения, было увеличение общего балла по шкале PANSS с последующей госпитализацией в психиатрическую больницу.

Средняя (СО) продолжительность воздействия во время двойной слепой фазы составила 150 (79) дней в группе плацебо и 175 (90) дней в группе препарата Тревикта. У двадцати трех процентов (23%) пациентов в группе плацебо и 7,4% пациентов в группе препарата Тревикта произошел рецидив. Отношение риска рецидива (плацебо/ препарат Тревикта) составило 3,45 (95% ДИ: 1,73, 6,88), что указывает на снижение риска рецидива на 71% при терапии препаратом Тревикта. Между группами лечения наблюдалась статистически

значимая разница (значение $p < 0,001$) в пользу препарата Тревикта. Кривая Каплана-Мейера времени до рецидива по группам лечения показан на рисунке 1. Среднее время до рецидива (время, когда кумулятивная выживаемость (отсутствие рецидива) равная 0,5, или 50%) для пациентов в группе плацебо (274 дня) было значительно короче, чем в группе препарата Тревикта (которую нельзя было оценить, так как у менее чем 15% пациентов в группе препарата Тревикта произошел рецидив в любой момент исследования).

Обследование подгрупп популяций не выявило каких-либо клинически значимых различий в реакции в зависимости от пола, возраста или расы.

Рисунок 1: Кривая Каплана-Мейера времени до рецидива – промежуточный анализ^a



^a Также показано среднее время до рецидива в группе плацебо (274 дня), которое представляет собой оценку среднего времени, которое потребовалось, чтобы у 50% участников исследования произошел рецидив после прекращения приема препарата Тревикта.

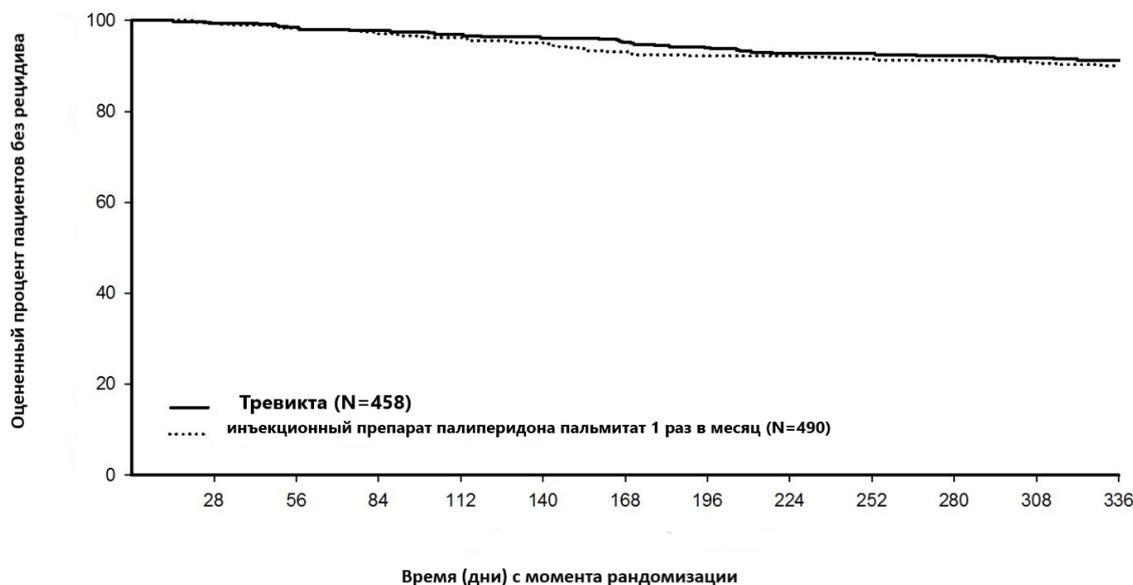
Исследование не меньшей эффективности

В исследовании не меньшей эффективности 1429 пациентов с острыми симптомами (исходный средний общий балл по шкале PANSS: 85,7) были включены в открытую фазу и получали инъекционный препарат палиперидона пальмитат 1 р/месяц в течение 17 недель. Дозу можно было корректировать (т.е. 50 мг, 75 мг, 100 мг или 150 мг) на 5-й и 9-й неделе инъекции, а место инъекции могло быть дельтовидной или ягодичной мышцей. Из пациентов, которые соответствовали критериям рандомизации на 14 и 17 неделях, 1016 человек были рандомизированы в соотношении 1:1 для продолжения ежемесячных

инъекций инъекционного препарата палиперидона пальмитат (1 раз в месяц) или для перехода на препарат Тревикта с дозой инъекционного препарата палиперидона пальмитат, кратной 3,5, получаемой на 9 и 13 неделе 1 р/месяц, в течение 48 недель. Пациенты получали препарат Тревикта один раз в 3 месяца, а в остальные месяцы получали инъекции плацебо для поддержания «ослепления».

Первичной конечной точкой исследования для оценки эффективности был процент пациентов, у которых не было рецидива в конце 48-недельной двойной слепой фазы на основе 48-недельной оценки Каплана-Мейера (Тревикта: 91,2%, инъекционный препарат палиперидона пальмитат 1 раз в месяц: 90,0%). Средняя (СО) продолжительность воздействия во время двойной слепой фазы составила 295 (88) дней в группе препарата Тревикта и 287 (96) дней в группе инъекционного препарата палиперидона пальмитат 1 раз в месяц. Среднее время до рецидива в обеих группах оценить невозможно из-за низкого процента пациентов с рецидивом. Разница (95% ДИ) между группами лечения составила 1,2% (-2,7%, 5,1%), что соответствует заранее установленному критерию не меньшей эффективности, основанному на разнице в 15%. Таким образом, группа лечения препаратом Тревикта не уступала группе, получавшей инъекционный препарат палиперидона пальмитат 1 раз в месяц. Улучшения в функционировании, измеренные по шкале личностного и социального функционирования (PSP), которые наблюдались во время открытой фазы стабилизации, сохранялись во время двойной слепой фазы для обеих групп лечения.

Рисунок 2: Кривая Каплана-Мейера времени до рецидива при сравнении групп препарата Тревикта и инъекционного препарата палиперидона пальмитат 1 раз в месяц.



Результаты эффективности были одинаковыми для разных подгрупп популяции (пол, возраст и раса) в обоих исследованиях.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

Из-за исключительно низкой растворимости в воде палиперидона пальмитат после внутримышечного введения медленно растворяется, гидролизуеться до палиперидона и всасывается в системный кровоток. Высвобождение вещества начинается уже в 1-й день и продолжается в течение 18 месяцев. После однократного внутримышечного введения концентрация палиперидона в плазме крови постепенно увеличивается, достигая максимума через 30 - 33 дня (медиана T_{max}). После внутримышечной инъекции препарата Тревикта в дозах 175 - 525 мг в дельтовидные мышцы значение C_{max} в среднем на 11 – 12 % превышает соответствующий показатель после инъекции в ягодичные мышцы. Характеристики высвобождения активного компонента и схема дозирования препарата Тревикта обеспечивают длительное поддержание терапевтической концентрации. Величина AUC (площади под кривой концентрация-время) палиперидона после введения препарата Тревикта пропорциональна дозе в диапазоне 175 – 525 мг, динамика C_{max} приближается к пропорциональности дозы. Среднее соотношение максимальных и

минимальных значений составило 1,6 после введения препарата Тревикта в ягодичные мышцы и 1,7 после введения в дельтовидные мышцы. Кажущийся объем распределения палиперидона после введения препарата Тревикта составляет 1960 л. Палиперидон связывается с белками плазмы крови на 74 %.

После введения препарата (-) и (+)-энантиомеры палиперидона взаимно превращаются друг в друга, достигая отношения AUC (+)- и (-)-энантиомеров около 1,7 - 1,8.

Биотрансформация и элиминация

За неделю после однократного перорального приема 1 мг препарата ¹⁴C-палиперидона с немедленным высвобождением активного компонента с мочой в неизменном виде выводится 59 % введенной дозы; это указывает на отсутствие существенного метаболизма препарата в печени. Примерно 80 % введенной радиоактивности обнаруживалось в моче и 11 % - в кале. Известны 4 пути метаболизма препарата *in vivo*, но ни один из них не обуславливает метаболизма более чем 10 % введенной дозы: дезалкилирование, гидроксильное, дегидрогенирование и отщепление бензизоксазольной группы. Хотя исследования *in vitro* позволяют предположить определенную роль изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизме палиперидона, данных о существенной роли этих изоферментов в метаболизме палиперидона *in vivo* нет. Популяционный фармакокинетический анализ не выявил заметного различия клиренса палиперидона после перорального приема препарата людьми с активным и слабым метаболизмом CYP2D6. Исследования с использованием микросом печени человека *in vitro* показали, что палиперидон существенно не ингибирует метаболизм лекарственных средств изоферментами CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5.

В исследованиях *in vitro* палиперидон проявлял свойства субстрата Р-гликопротеина, а в высоких концентрациях - свойства слабого ингибитора Р-гликопротеина. Соответствующих данных *in vivo* нет, клиническая значимость этих сведений неясна.

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, медиана кажущегося периода полувыведения палиперидона после введения препарата Тревикта в дозах 175 - 525 мг составляла от 84 - 95 суток в случае инъекций в дельтовидные мышцы до 118 - 139 суток в случае инъекций в ягодичные мышцы. Остаточная концентрация палиперидона в крови через 18 месяцев после последней инъекции препарата Тревикта в дозе 525 мг составляет 3 и 7 % от средней равновесной концентрации в случае инъекции в дельтовидную и ягодичную мышцу соответственно.

Сравнение препарата Тревикта и других препаратов палиперидона

Частота введения препарата Тревикта составляет 1 раз в 3 месяца, в отличие от препарата

Ксеплион (палиперидона пальмитат в лекарственной форме суспензия) для внутримышечного введения пролонгированного действия, предназначенной для введения ежемесячно). При введении препарата Тревикта в дозах, в 3,5 раза превышающих соответствующую дозу в препарате Ксеплион, препарат Тревикта позволял добиться системных уровней палиперидона, схожих с аналогичными значениями, достигаемыми при ежемесячном введении соответствующих доз препарата Ксеплион, а также при пероральном приеме соответствующих доз палиперидона в таблетках пролонгированного высвобождения.

Вариабельность фармакокинетики палиперидона между пациентами подобна таковой при приеме палиперидона в виде таблеток с замедленным высвобождением. Следует проявлять осторожность при сравнении фармакокинетических свойств разных форм палиперидона в связи с различными фармакокинетическими профилями последних.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Палиперидон не подвергается существенному метаболизму в печени. Хотя применение препарата Тревикта у пациентов с нарушением функции печени не изучалось, коррекция дозы не требуется при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести. В исследовании применения палиперидона перорально у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по Чайлду-Пью) концентрация свободного палиперидона в плазме крови была такой же, как у здоровых добровольцев. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени применение палиперидона не изучалось.

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Тревикта систематически не изучался у пациентов с нарушением функции почек. Распределение палиперидона после однократного приема внутрь таблеток пролонгированного действия в дозе 3 мг было изучено у пациентов с различными показателями функции почек. С уменьшением клиренса креатинина (КК) выведение палиперидона ослаблялось: при нарушении функций почек легкой степени тяжести (КК 50 - 80 мл/мин) - на 32 %, при средней степени тяжести (КК 30 – 50 мл/мин) – на 64 %, при тяжелой степени (КК 10 – 30 мл/мин) – на 71 %, в результате чего $AUC_{0-\infty}$ увеличилась по сравнению со здоровыми добровольцами соответственно в 1,5, 2,6 и 4,8 раза. Исходя из небольшого количества данных о применении препарата Тревикта у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести и из результатов фармакокинетического моделирования, у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести следует снижать как начальную, так и поддерживающую дозу препарата

Ксеплион. Пациентов можно перевести на терапию препаратом Тревикта, увеличив в 3,5 раза соответствующие дозы, предназначенные для назначения пациентам с нарушением функции почек легкой степени. Дополнительная коррекция дозы после начала терапии препаратом Тревикта не требуется.

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

Возраст не является фактором, требующим коррекции дозы. Однако такая коррекция может потребоваться из-за возрастного снижения клиренса креатинина.

Индекс массы тела

Коррекция дозы в зависимости от индекса массы тела не требуется. У лиц с избыточной массой тела, а также при наличии ожирения отмечалось снижение C_{max} . Минимальные остаточные концентрации в условиях кажущегося равновесного состояния были схожими у лиц с нормальной массой тела, с избыточным весом и с ожирением.

Раса

Популяционный фармакокинетический анализ результатов исследования палиперидона для приема внутрь не выявил различия фармакокинетики палиперидона после приема препарата людьми разных рас.

Пол

Клинически значимых различий фармакокинетики палиперидона у мужчин и женщин не найдено.

Влияние курения на фармакокинетику препарата

Согласно исследованиям с использованием микросом печени человека *in vitro*, палиперидон не является субстратом CYP1A2, поэтому курение не должно влиять на фармакокинетику палиперидона. Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, основанного на данных исследований препарата Ксеплион, не было выявлено никаких различий у курящих и не курящих людей, что соответствует упомянутым выше результатам экспериментов *in vitro*.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсикология

Как и в случае с другими препаратами, которые являются антагонистами дофаминовых D2-рецепторов, внутримышечно введенный палиперидона пальмитат, а также палиперидон, вводимый перорально, повышал уровень пролактина в сыворотке крови в исследованиях токсичности при повторном введении.

В 7-недельном исследовании токсичности на неполовозрелых крысах при пероральном применении палиперидона в дозах 0,16, 0,63 и 2,5 мг/кг/день (что в 0,12, 0,5 и 1,8 раза,

соответственно, превышает максимальную рекомендуемую пероральную дозу для человека (12 мг/день) для подростков в расчете на $\text{мг}/\text{м}^2$) не наблюдалось какого-либо влияния на рост, половое созревание и репродуктивную функцию. Пероральные дозы до 2,5 мг/кг/день не нарушали нейроразвитие у самцов и самок, за исключением влияния на обучение и память у самок крыс, получавших дозу 2,5 мг/кг/день. Этот эффект не наблюдался после прекращения лечения.

В 40-недельном исследовании на неполовозрелых собаках, получавших рисперидон перорально (который в значительной степени превращается в палиперидон) в дозах 0,31, 1,25 и 5 мг/кг/день, он не оказывал отрицательное влияние на половое созревание в дозах 0,31 и 1,25 мг/кг/день. На рост длинных трубчатых костей не влиял прием 0,31 мг/кг/день; эффекты наблюдались при дозах 1,25 и 5 мг/кг/день.

Канцерогенность

Канцерогенный потенциал палиперидона пальмитата, введенного внутримышечно, оценивали на крысах. Наблюдалось статистически значимое увеличение аденокарциномы молочной железы у самок крыс при дозах 10, 30 и 60 мг/кг/месяц, что в 0,2, 0,6 и 1,1 раза превышает максимальную рекомендуемую дозу препарата Тревикта для человека 525 мг, рассчитанную на $\text{мг}/\text{м}^2$ поверхности тела. У самцов крыс наблюдалось статистически значимое увеличение количества аденом и карцином молочной железы при дозе 30 и 60 мг/кг/месяц, что в 1,3 и 2,5 раза превышает максимальную рекомендуемую для человека дозу 525 мг препарата Тревикта, рассчитанную на $\text{мг}/\text{м}^2$ поверхности тела.

Канцерогенный потенциал палиперидона при пероральном применении, являющегося активным метаболитом рисперидона, оценивался на основе исследований рисперидона, проведенных на мышах и крысах. Рисперидон вводили в дозах до 10 мг/кг/день в течение 18 месяцев мышам и в течение 25 месяцев крысам. Наблюдалось статистически значимое увеличение числа аденом гипофиза, эндокринной аденомы поджелудочной железы и аденокарциномы молочной железы. Увеличение количества опухолей молочной железы, гипофиза и эндокринных опухолей поджелудочной железы было обнаружено у грызунов после длительного приема других антипсихотических препаратов и считается, что оно опосредовано длительным антагонизмом к дофамину D2. Значимость этих находок опухолей у грызунов с точки зрения риска для человека неизвестна.

Мутагенность

Никаких доказательств мутагенного потенциала палиперидона не было обнаружено в тесте обратной мутации Эймса, анализе на лимфому у мышей или микроядерном тесте у крыс. Палиперидона пальмитат не продемонстрировал генотоксических свойств в тесте на

обратную мутацию Эймса или в анализе на лимфому у мышей.

Фертильность

Хотя пероральное применение палиперидона приводило к эффектам, опосредованным пролактином и ЦНС, на фертильность самцов и самок крыс это не влияло. При дозе, токсичной для матери, у самок крыс наблюдалось несколько меньшее количество живых эмбрионов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Полисорбат-20

Макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000)

Лимонной кислоты моногидрат

Натрия дигидрофосфата моногидрат

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,875, 1,315, 1,75, 2,625 мл препарата в шприце из циклолефинового сополимера с наконечником из бромбутила и уплотнителем из бромбутила с покрытием Flurotec[®], снабженном ограничителем обратного хода поршня. В комплект препарата входят 2 иглы для внутримышечных инъекций (в дельтовидную и ягодичную мышцы). Предварительно заполненный шприц с препаратом и 2 иглы в пластиковом поддоне, закрытом полиэтиленовой пленкой, помещают вместе с листком-вкладышем в картонную пачку. На картонных пачках может быть предусмотрен контроль вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Шприц и неиспользованные иглы необходимо утилизировать в контейнер для острых предметов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

Республика Казахстан

ТОО «Johnson & Johnson Kazakhstan»

Казахстан, 050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, дом 42, блок 23А

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.07.2024 № 15527

(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Общая характеристика лекарственного препарата Тревикта доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>